

Title	von Recklinghausen病に合併した膀胱癌の1例
Author(s)	米村, 重則; 奥野, 利幸; 山田, 泰司; 内田, 克典; 有馬, 公伸; 柳川, 眞; 川村, 壽一
Citation	泌尿器科紀要 (1997), 43(8): 585-588
Issue Date	1997-08
URL	http://hdl.handle.net/2433/116011
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

von Recklinghausen 病に合併した膀胱癌の 1 例

三重大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 川村壽一教授)

米村 重則, 奥野 利幸, 山田 泰司, 内田 克典

有馬 公伸, 柳川 眞, 川村 壽一

BLADDER CANCER ASSOCIATED WITH VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE: A CASE REPORT

Shigenori YONEMURA, Toshiyuki OKUNO, Yasushi YAMADA, Katsunori UCHIDA

Kiminobu ARIMA, Makoto YANAGAWA and Juichi KAWAMURA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Mie University

A 53-year-old man was admitted to our hospital with urinary frequency and miction pain. He had von Recklinghausen's disease with multiple café-au-lait spots and neurofibromatosis. Computed tomography scan and magnetic resonance imaging revealed an invasive bladder tumor 10 cm in diameter, and no metastasis. He was diagnosed as having a bladder tumor (T3a N0 M0) with von Recklinghausen's disease. After balloon occluded arterial infusion (BOAI) chemotherapy, total cystectomy was performed. Pathological diagnosis was transitional cell carcinoma, G3, pT3aN0M0. We reviewed and discussed 97 cases of carcinoma associated with von Recklinghausen's disease reported in the Japanese literature. Only 5 cases of bladder cancer have been reported, including the present case.

(Acta Urol. Jpn. 43: 585-588, 1997)

Key words: von Recklinghausen's disease, Bladder cancer, Neural crest

緒 言

von Recklinghausen 病 (以下 R 病と略す) は多発性神経線維腫と café-au-lait spot と呼ばれる多発性色素斑を特徴とする遺伝性疾患で, 皮膚 骨 中枢神経などに多彩な病変を伴うが, 時に悪性腫瘍を合併することでも知られている. 一般に, R 病に伴う悪性腫瘍は神経堤 (neural crest) より分化した組織に関連して発生するが, 一方では non neural crest より発生する悪性腫瘍との関連も注目されている. 今回, われわれは本邦で 5 例目と思われる R 病に合併した膀胱癌の 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 53 歳, 男性

主訴: 頻尿 排尿時痛

既往歴: 幼少時より皮膚腫瘍が認められ 5 歳の時, R 病を指摘された.

家族歴: 第 2 子が R 病との指摘を受けている.

現病歴: 1995 年 2 月中旬に肉眼的血尿が認められていたが放置. 4 月下旬頃より頻尿, 排尿時痛が出現したため 5 月 13 日近医受診. 膀胱尿道造影にて膀胱左側に径 10 cm の陰影欠損, IVP にて左水腎症が認められ膀胱腫瘍が疑われたため 6 月 19 日精査・加療目的に



Fig. 1. The patient had multiple neurofibromatosis and café-au-lait spots.

て当科入院となった.

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 56 kg. 体表に大小さまざまな café-au-lait spot を認めた. また全身に多数の神経線維腫を認めた (Fig. 1). 胸部に異常所見

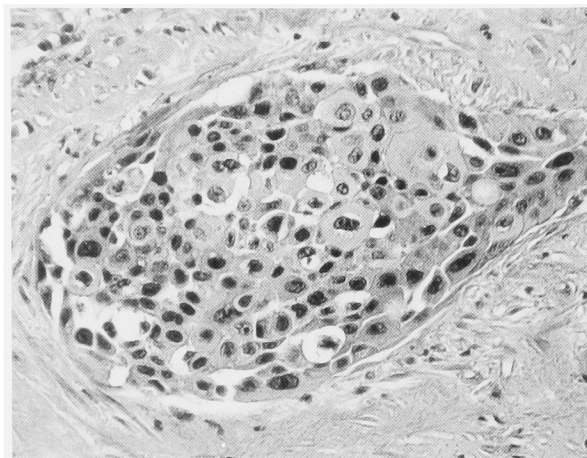


Fig. 2. Microscopic findings of the specimen of bladder cancer (×400, H-E staining). A cancer nest was found in the muscle layer.

なし。肝脾触知せず。下腹部やや左側寄りに弾性硬で可動性不良な鶏卵大の腫瘤を触知した。

入院時検査所見：末梢血、血液生化学では白血球の軽度上昇を認めた。腫瘍マーカー CEA, IAP, CA19-9, フェリチンでは IAP の軽度上昇を認めた。尿沈渣上 RBC : 100 ~ 120/hpf, WBC : 50 ~ 80/hpf, 細菌 : (－)。尿細胞診は class V, TCC であった。

画像診断：膀胱尿道造影では、右前斜位にて膀胱内腔の大部分を占める長径 10 cm の陰影欠損を認めた。MRI 強調画像において腫瘍は膀胱内腔をほぼ占拠しており筋層への浸潤が疑われた。腹部・骨盤部 CT ではリンパ節の転移は認められなかった。また骨シンチグラムで骨転移を示唆する RI 集積像は認められなかった。

その他の検査所見：膀胱鏡にて膀胱頸部より尿道内に突出する白色の非乳頭状腫瘤を認めた。同部位を生検したところ移行上皮癌 (grade 3) であった。

以上により R 病に合併した膀胱癌 (移行上皮癌 grade 3, T3aN0M0) と診断した。

入院後経過：当科にて術前化学療法として 7 月 3 日にバルーン阻血下動注療法 (シスプラチン 100 mg, アドリアシン 50 mg) を施行した。施行 1 カ月後の MRI において膀胱腫瘍は 92.8% の縮小率を認めた。画像診断上, PR であったが staging は T3aN0M0 であったため 8 月 10 日に膀胱全摘除術とハウトマン法による回腸膀胱造設術を施行した。

摘出標本所見：膀胱の大きさは 100×80×80 mm, 重量 480 g であった。剖面において膀胱左側に直径 3 cm の非乳頭状広基性腫瘍を認めた。

病理組織学的所見：バルーン阻血下動注療法の影響により上皮は脱落傾向を示していた。筋層の中には所々に異型性の強い核の大きな細胞の集団をみとめた (Fig. 2)。以上により病理組織診断は移行上皮癌

grade 3, NIT, pT3aN0M0 であった。

術後経過：術後 8 週後より術後化学療法として M-VAC 療法 (メトトレキサート 300 mg, 塩酸ドキソルビシン 15 mg, アドリアシン 50 mg, シスプラチン 100 mg) を 3 コース施行した。3 コース終了後の評価において転移等認められなかったため、1996 年 1 月 21 日退院となった。以来、外来にて経過観察中であるが、再発および転移等の兆候は認めていない。

考 察

R 病は優性遺伝性疾患であり、その本態は神経線維腫症 (Neurofibromatosis) である。それに伴って多発性色素斑、骨変化、中枢神経腫瘍、知能・精神の障害、眼病変、貧血母斑、母斑性黄色内皮腫など多彩な症状が認められる。近年、臨床および遺伝学的観点から神経線維腫症は、Peripheral neurofibromatosis (NF1) と Central neurofibromatosis (NF2) の大きく 2 つに分類されている¹⁾。NF1 は多彩な症状をとり、皮膚、中枢神経、眼、骨などに症状が見られる。現在のところ、一般的に von Recklinghausen 病と言えば NF1 のことを指すと思われる。一方、NF2 は両側聴神経腫瘍の見られるものをいい、その他中枢神経腫瘍、神経線維腫など合併する。本症例は多発性神経線維腫と café-au-lait spot を認めることから NF1 であると考えられる。

R 病に伴ってみられる腫瘍は一般に神経堤 (neural crest) より分化した組織に関連して発生する²⁾。神経堤は、胎生第 3 週に出現する神経板から神経管が形成されるに伴って形成される。神経堤細胞より脳神経、脊髄神経、自律神経節および末梢神経が発生する。神経堤より発生する悪性腫瘍は一般に神経線維腫の悪性化した神経線維肉腫が有名であり、その他には神経膠芽腫、星状細胞腫などが知られている。例えば、R 病に伴ってみられる神経線維肉腫に関して言えば、新村ら³⁾によれば本邦において R 病報告例 1,657 例では 70 例 (4.2%) あり、また津田ら⁴⁾ 159 例中 26 例の合併を報告している。従って、神経線維肉腫の一般の発生率 0.034% に比べると高率である³⁾。一方、神経堤由来の組織に関連せず発生する腫瘍 (non neural crest malignancy) は偶然であるとされてきたが、これまでに荒木⁵⁾らは 140 例中 16 例、新村ら³⁾は 1,531 例中 18 例、増田ら⁶⁾は 147 例中 22 例の合併例を報告している。厚生省の研究報告⁷⁾によれば R 病の平均死亡年齢は 43.3 歳で一般の平均死亡年齢より低い。また R 病における死亡原因としては神経線維肉腫、脳脊髄腫瘍などの悪性腫瘍が多いことを考えると、R 病においては一般と比較すると悪性腫瘍の合併が高いと思われる。一方、本邦における癌腫合併例は自験例を含め 97 例が報告されている (Table 1)。これによると消化器

Table 1. Carcinoma complicating von Recklinghausen's disease in Japan

胃癌	20例
直結腸癌	13例
脾癌	11例
肺癌	11例
乳癌	6例
皮膚癌	6例
膀胱癌 (自験例含む)	5例
甲状腺癌	4例
十二指腸カルチノイド	4例
胆嚢癌	3例
十二指腸癌	3例
肝細胞癌	2例
食道癌	2例
前立腺癌	2例
精巣癌	2例
小腸癌	1例
咽頭癌	1例
上顎癌	1例
計	97例

系統の癌腫合併例が多く (60%), 泌尿器科系統の癌腫合併例はやや少ないように思われる。従って, R病において, R病が発病する因子, 例えば遺伝子等の因子と悪性腫瘍の間には何らかの関連性が疑われる。

今回, われわれが経験したのはR病に合併した膀胱癌であり本邦においては自験例を含め5例目であった⁸⁻¹¹⁾ このR病に合併した膀胱癌5例中, 井門ら⁸⁾の症例を除きいずれも病理組織学的には TCC, G3であった。また臨床診断では4例が T3 であり膀胱全摘出術が施行されていた。いずれの症例も進行した状態で膀胱癌が診断されているのが目立った。なお neural crest より発生した膀胱を原発とする悪性腫瘍は2例報告されており^{12,13)}, そのうち1例が神経線維肉腫であり1例が Toriton tumor であった。

最近, R病における原因遺伝子 (NF1 遺伝子) が発見された^{14,15)}。NF1 遺伝子は第17番染色体長腕 (17q 11.2) に位置し全長 300 kbp, m-RNA の大きさは 11~13 kb である。c-DNA の解析から2,818アミノ酸からなる蛋白質である。この蛋白質はニューロフィブリンと命名され ras 遺伝子機能を抑制する GTPase 活性化蛋白質の触媒領域と相同性が認められ, その遺伝子の作用の欠落により細胞増殖が進むとされている¹⁶⁾ 従って, NF1 という疾患の本態は NF1 遺伝子の変異により引き起こされた神経堤由来細胞の増殖, 分化の異常ではないかと考えられている。また, NF1 患者以外の腫瘍においても NF1 遺伝子の変異が見いだされることから¹⁷⁾, 癌抑制遺伝子として NF1 遺伝子の位置づけが定まりつつあり, 今後の研究が待たれる。

結 語

von Recklinghausen 病に合併した膀胱癌の1例を報告するとともに, R病と悪性腫瘍の関連につき若干の文献的考察をおこなった。またR病と膀胱癌の合併例は本邦では自験例が5例目であった。

文 献

- 1) Enzinger FM and Weiss SW: Neurofibromatosis In: Soft Tissue Tumors. Edited by Enzinger FM, Weiss SW. 3rd Ed. p851-863, Mosby, St. Louis, 1995
- 2) D'Agostino AN, Soule EH and Miller RH: Sarcoma of peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Cancer **16**: 1015-1027, 1963
- 3) 新村真人: Recklinghausen 病自験例150例および本邦報告例について (6) —内分泌, 知能, 脳波, 悪性変化—: 皮の臨 **16**: 15-21, 1974
- 4) 津田多加良, 村岡徳保: Recklinghausen 病の本邦159例の統計的観察: 臨外 **21**: 1141-1144, 1966
- 5) 荒木千里: von Recklinghausen 病と脳グリオーム. 日臨 **29**: 193-194, 1971
- 6) 増田弘毅, 馬淵基樹, 原田昌興, ほか: 多発性神経繊維腫症 (多発性髄膜種および聴神経鞘腫をともしない迷走神経にそって発生) と上行結腸癌の合併した1剖検例. 日病理会誌 **65**: 294, 1976
- 7) 稲葉 裕, 高橋月容: 死亡統計を利用した神経線維腫症の頻度の推定. 厚生省特定疾患神経皮膚症候群調査研究班, 昭和58年度研究報告書: 5-11, 1984
- 8) 井門慎介, 会田靖夫: 膀胱癌と前立腺癌を同時に合併した神経線維腫症 (レックリングハウゼン氏病) の1例. 日泌尿会誌 **78**: 1131-1132, 1987
- 9) 山田博彦, 宮川嘉真, 和気正史, ほか: von Recklinghausen 病に併発した膀胱腫瘍. 日泌尿会誌 **79**: 1127, 1988
- 10) 内田 厚, 上野宗久, 実川正道, ほか: レックリングハウゼン病にみられた膀胱腫瘍. 臨泌 **47**: 969-971, 1993
- 11) 神保裕之, 戸塚芳宏, 真下 透, ほか: von Recklinghausen 病に合併した膀胱腫瘍の1例. 泌尿紀要 **41**: 61-64, 1995
- 12) 田原博幸, 秋山 洋, 高松英夫: von Recklinghausen 病に合併した膀胱原発悪性 Triton tumor の1例. 小児外科 **21**: 1189-1194, 1989
- 13) 高島 徹: 膀胱内神経線維腫症の1例. 日泌尿会誌 **77**: 358, 1986
- 14) Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al.: Deletions and a translocation: interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell **62**: 187-192, 1990
- 15) Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, et al.: Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a

- large transcript disrupted in three NF1 patients. Science **249**: 181-186, 1990
- 16) Xu G, O'Connell V, Viskochil D, et al.: The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. Cell **62**: 599-608, 1990
- 17) Li Y, Bollag G, Clark R, et al.: Somatic mutations in the neurofibromatosis 1 gene in human tumors. Cell **69**: 275-281, 1992

(Received on January 20, 1997)

(Accepted on May 15, 1997)